UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N. 79

DIETHYSTILLOESTROL
et
METASTASE VERTEBRALE
du Cancer de la Prostate

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1949

PAR

Jean BONHOMME

Externe en premier des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	RISER	*Président*
	BONHOURE	
	GÉRAUD	*Assesseurs*
	RIEUNAU	
	POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA
2, rue Temponières

1949

Diethystilloestrol et Métastase Vertébrale du Cancer de la Prostate

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N. 79

DIETHYSTILLOESTROL

et

METASTASE VERTEBRALE du Cancer de la Prostate

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1949

PAR

Jean BONHOMME

Externe en premier des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	RISER	*Président*
	BONHOURE	
	GÉRAUD	*Assesseurs*
	RIEUNAU	
	POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA
2, rue Temponières

1949

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER
DOYENS HONORAIRES	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MERIEL. MM. RIBAUT.
LAFFORGUE. SERR.
ARGAUD.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

Anatomie	POUIHÈS (ch. de f.)
Histologie	BIMES (ch. d. f.).
Médecine : MM. GADRAT. DARNAUD. GERAUD. DARDENNE LAPORTE.	Chirurgie : MM. GRIMOUD. RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	MM. DEODATI.
Obstétrique	PONTONNIER Ch. de f.
Chimie médicale	
Physique médicale	MARQUES.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Stomatologie	CADENAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL, DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologique	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté..... M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

En témoignage de toute ma reconnaissance.

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique Neurologique,
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui a inspiré et dirigé notre travail avec une bienveillante sollicitude. Nous l'assurons de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONHOURE

Professeur de Médecine Sociale,
Médecin en Chef des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

En témoignage de notre reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il nous a accordé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GÉRAUD

Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIEUNAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POULHÈS

Qui ont bien voulu nous faire bénéficier de leur enseignement et de leurs conseils.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR PIGASSOU

Dont le fidèle souvenir restera toujours parmi nous.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFÉRENCE D'EXTERNAT

ET D'INTERNAT

A TOUS NOS AMIS

Introduction

Cancer développé sur un organe glandulaire, l'épithélioma de la prostate présente une tendance très accusée à l'extension, extension locale d'une part, extension à distance d'autre part. Parmi les métastases données par le cancer de la prostate, il faut retenir surtout celles qui apparaissent au niveau de la colonne vertébrale : un quart, en effet, des cancers de la prostate s'accompagnent de lésions métastatiques, osseuses, vertébrales. Très fréquemment ainsi on pourra voir s'associer aux signes de rétention créés par le cancer lui-même des accidents de compression radiculaire ou médullaire dont l'apparition viendra toujours compliquer gravement le tableau clinique et abréger plus ou moins rapidement l'évolution.

Contre cette affection, la thérapeutique utilisa pendant longtemps des moyens chirurgicaux ou physiques; il s'agissait là de méthodes essentiellement palliatives. Une véritable révolution fut apportée en 1940, quand un certain nombre d'auteurs américains publièrent des cas de guérison ou mieux d'amélioration très nettes, grâce à l'emploi d'un œstrogène de synthèse: le diethyltillœstrol (DES).

On put, dès lors, non seulement faire diminuer la tumeur prostatique et ralentir considérablement l'évolution, mais on put aussi, en s'aidant de travaux expérimentauxplus ou moins récents, établir une nouvelle conception pathogénique du cancer de la prostate.

Par la suite, on a pu établir les effets du DES non seulement sur la tumeur elle-même mais aussi sur les métastases et notamment sur les métastases vertébrales.

C'est ce dernier point seulement qui fera l'objet de notre étude.

Il faut dire cependant, d'emblée, qu'une réserve s'impose. Il faut savoir, en effet, que le diethystlhœstrol n'entraîne pas une véritable guérison mais bien plutôt une amélioration aussi bien des signes tumoraux que des signes osseux. De plus, ces améliorations présenteront toujours un caractère provisoire. Enfin, il faut savoir aussi qu'à côté d'améliorations spectaculaires on pourra voir des métastases vertébrales résister en grande partie au traitement hormonal.

Après avoir indiqué brièvement l'historique de la découverte du traitement hormonal et les éléments du traitement, nous étudierons successivement :

1° Les principaux caractères cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques de ces métastases vertébrales;

2° Leurs modifications variables, sous l'influence du traitement.

De cette étude, nous essaierons de dégager deux problèmes :

1. Quelles peuvent être les indications ou les contre-indications du DES dans le traitement des métastases vertébrales du cancer de la prostate;

2. Quel est le mode d'action probable de l'hormone sur les lésions osseuses.

Nous terminerons en étayant cette étude par la publication de trois observations recueillies dans le service du Professeur Riser.

Historique

L'évolution spontanée du cancer de la prostate n'est pas longue. D'après Bumpus (1926) la durée moyenne de la maladie depuis les premiers signes jusqu'à la mort du malade est d'environ 31 mois.

Lorsque les métastases apparaissent, les deux tiers des malades meurent dans les neuf mois.

Quelles sont les thérapeutiques en lutte contre une telle évolution.

1° Thérapeutiques anciennes.

Jusqu'à ces dernières années, malgré les multiples tentatives d'amélioration du traitement chirurgical de la tumeur elle-même, les succès au delà de 5 ans étaient l'infime minorité (Couvelaire).

Quant aux métastases osseuses, elles étaient au-dessus des possibilités chirurgicales (Couvelaire).

En effet, si en présence d'une métastase osseuse unique et chirurgicalement accessible comme l'est parfois la métastase d'un cancer du rein, on peut envisager le traitement conjugué du foyer primitif et du foyer lointain, ici les conditions ne sont plus du tout les mêmes : le cancer prostatique ne donne pas de métastase unique (au niveau des os longs par exemple), mais le plus souvent des lésions étendues, diffuses au niveau

des ailes iliaques et du rachis lombaire. La métastase osseuse est donc au-dessus des possibilités chirurgicales.

Quantà la téléroentgenthérapie, si elle amenait des résultats bien entendu purement palliatifs, surtout sur les phénomènes douloureux, l'envahissement du squelette n'en poursuivait pas moins son évolution redoutable.

2° Thérapeutique moderne.

Par la suite, des travaux expérimentaux ou cliniques vont établir des rapports de dépendance entre les hormones génitales et les organes glandulaires (seins, prostate) en rapport avec l'appareil de la reproduction; ils vont dès lors permettre d'entrevoir une pathogénie du cancer de la prostate et par là une nouvelle thérapeutique.

Expérimentalement.

1° Chez le chien, on s'aperçoit que la castration détermine la régression de la glande prostatique qui peut par la suite retrouver son volume normal par l'administration d'hormones mâles;

2° D'autre part, Huggins a montré que chez l'animal la castration diminue la hauteur des cellules épithéliales prostatiques; par contre, l'activité glandulaire est stimulée par les injections d'hormones mâles;

3° En étudiant plus spécialement l'action du DES à doses prolongées chez le rat, Loeper a pu montrer que cette hormone amenait au niveau du testicule non seulement une légère atrophie du tissu intersticiel, mais encore une perturbation de la lignée spermatique : on ne retrouve que quelques spermatides et de très rares spermatozoïdes.

A la suite de ces travaux expérimentaux, on a pu montrer le rôle essentiel que les hormones mâles jouaient dans le développement, dans le maintien et dans le fonctionnement du tissu glandulaire prostatique; on a pu montrer également l'action contraire inhibitrice des œstrogènes, et notamment du

DES. Il faut signaler toutefois que si ces hormones ont une action contraire, elles coexistent cependant chez un même individu.

Les hormones œstrogènes sont ambosexuelles, elles existent aussi bien chez l'homme que chez la femme (N'Guyen Chat) ; dans l'organisme normal il y a un véritable équilibre hormonal entre les deux sortes d'hormones androgènes et œstrogènes.

Il s'agit jusque-là de travaux expérimentaux portant sur des organismes sains.

Cliniquement.

On avait remarqué tout d'abord l'amélioration de certains cancers mammaires féminins par la castration. L'extension d'une théorie hormonale pour la pathogénie du cancer de la prostate date de 1940.

Dodds, utilisant le DES, déclarait peut-être un peu prématurément que le cancer prostatique pouvait être guéri.

Mingers pouvait démontrer l'influence très nette des androgènes sur le développement du cancer de la prostate et, au contraire, l'amélioration très sensible par les œstrogènes; l'auteur relate l'observation d'un malade atteint d'un cancer prostatique auquel un médecin avait prescrit des injections intramusculaires de Testostérone. Très rapidement, la maladie prit un développement catastrophique, on vit apparaître des métastases vertébrales multiples et une rétention totale : consulté à ce moment-là, Mingers prescrivit 5 milligrammes d'œstrogène journellement; après dix jours de sonde à demeure la rétention céda et toutes les douleurs osseuses disparurent.

On est arrivé ainsi, à cette notion : *les androgènes qui influencent directement la glande prostatique normale favorisent également le développement du cancer de la prostate. La neutralisation physiologique par les œstrogènes sur une glande prostatique normale pourra dès lors être appliquée à une glande prostatique cancéreuse.*

Agissant sur le tissu prostatique lui-même, le DES devait par conséquent agir sur les métastases et notamment sur les métastases vertébrales.

Dès 1941, Herbst rapportait un certain nombre de succès obtenus sur l'état général et sur les métastases osseuses.

Kearns en 1942, Peck en 1945, puis Herger et Sauer, apportèrent de nouvelles statistiques.

Clarke et Viets rapportèrent le fait que dans un cas de compression médullaire avec blocage par une métastase vertébrale, ils virent céder après quelques jours de traitement l'hyperalbuminose et les signes paraplégiques.

Ces révélations des plus importantes ne pouvaient laisser indifférente la masse des chercheurs à qui nous devons actuellement d'avoir précisé les indications et les résultats de cette méthode thérapeutique.

ELEMENTS DU TRAITEMENT

1° Nature du diethylstilloestrol.

Découvert par Dobbs et Lawson en 1936, c'est un dérivé de l'anol, c'est un œstrogène de synthèse. Etant soluble dans une solution faiblement alcaline, il est facilement absorbé par l'intestin, on peut donc l'administrer par voie buccale.

2° Posologie.

Elle est très variable suivant les auteurs mais il semble qu'actuellement on ait tendance à prescrire d'emblée de fortes doses pour obtenir un effet immédiat important, prescrivant ensuite des doses plus faibles d'entretien.

3° Modes d'administration.

Le plus employé est la voie buccale. Cependant Zonder, Sulkia, Sklow ont montré que le foie agit sur les œstrogènes et que l'administration par voie buccale est moins active que par voie sous-cutanée.

4° Incidents.

Des incidents peuvent survenir : asthénie, nausée, intolérance gastrique, malaises, bouffées de chaleur mais surtout on

observe des phénomènes de gynécomastie; il faut alors diminuer la posologie.

Il ne semble pas, malgré les expériences classiques de Lacassagne sur le développement du cancer de la mamelle de la souris sous l'influence des œstrogènes que le DES puisse avoir une action cancérigène. Les avis, en réalité, sont contradictoires et il ne nous appartient pas ici d'y insister. Il nous suffira de dire toute la nécessité d'une surveillance attentive des malades ainsi traités.

De toutes façons ces quelques incidents ne peuvent fournir une contre-indication formelle à l'emploi du DES.

CARACTERE DES METASTASES VERTEBRALES

Si le DES peut chez des malades porteurs de métastases amener de véritables résurrections, il faut savoir qu'il peut conduire cependant à des échecs. On doit les imputer, semble-t-il, à la multiplicité des variétés de métastases osseuses du cancer de la prostate différentes tant au point de vue anatomique que clinique, radiologique, biologique ou histologique. Il nous faut donc préciser les différents caractères de ces manifestations.

1° Aspect clinique.

Nous n'insisterons pas longuement sur les manifestations cliniques car elles ne se différencient pas de celles de tous les cancers vertébraux : les malades accusent des douleurs radiculaires, des signes de coxarthrie, une lombarthrie, une sciatique rebelle souvent bilatérale, une paraplégie par compression médullaire. Ces manifestations peuvent arriver secondairement chez un malade porteur d'un cancer prostatique déjà diagnostiqué; elles pourront, au contraire, apparaître comme tous premiers signes de la maladie; cette extrême précocité des métastases osseuses s'explique bien si l'on se rappelle l'impor-

tance du réseau lymphatique qui entoure la prostate et permet ainsi la généralisation cancéreuse par voie lymphatique.

Des troubles de compression radiculaire ou médullaire survenant chez un sujet aux environs de la cinquantaine exigeront un examen systématique radiologique du squelette; l'origine des lésions osseuses sera affirmée par les résultats du toucher rectal.

2° Caractères radiologiques.

Les aspects radiologiques des lésions du rachis ont un caractère plus spécifique sinon de l'origine prostatique du moins du cancer vertébral. Il en existe plusieurs variétés qui ont été décrites par F. Degand (*Paris Médical* du 10 août 1945).

a) La forme ostéoporotique : Elle se traduit par l'effondrement du corps vertébral. Le cancer n'attaquant que l'os, l'intégrité des disques intervertébraux sus et sous-jacents à la vertèbre malade contraste souvent avec des altérations très importantes du corps vertébral.

L'effondrement d'un corps vertébral se fait progressivement. Le diagnostic, au début, est souvent difficile; on tiendra compte sur le cliché de face d'une décalcification discrète d'une vertèbre, comparativement aux autres. Coste insiste sur la nécessité du cliché en incidence de profil, centré exactement sur la vertèbre suspecte; le corps vertébral peut être simplement aplati dans son ensemble; la vertèbre peut aussi prendre un aspect cunéiforme à sommet antérieur. Quand l'effondrement est total, la vertèbre n'apparaît plus que comme un petit ruban osseux enchâssé entre deux disques normaux. C'est la vertèbre « en galette ». Une cyphose co-existe en règle avec ces lésions très avancées.

Les métastases peuvent être unies ou plurivertébrales. Dans ce dernier cas, il est fréquent de voir des vertèbres saines séparer les vertèbres lésées.

b) La forme condensante.

Il s'agit d'une forme tout à fait spéciale qui répond à l'aspect

de la vertèbre noire ou vertèbre ivoire. Ce qui frappe avant tout, c'est l'opacité très dense de la vertèbre; elle tranche par rapport aux vertèbres voisines. C'est une image qui attire l'attention même au cours d'un examen radioscopique fait pour toute autre cause.

Sur le cliché, toute trace de structure osseuse a disparu, mais les contours restent nets, les disques intervertébraux sus et sous-jacents sont normaux. On a l'impression d'une vertèbre métallique. Plusieurs vertèbres peuvent être atteintes.

Il faut savoir que la vertèbre ivoire n'est pas toujours un signe de métastases néoplasique : les examens radiologiques devenant plus fréquents, le hasard a fait découvrir à plusieurs reprises des densifications uni ou pluri-vertébrales absolument muettes; et des examens minutieux et l'évolution n'ont révélé aucune tumeur latente.

c) La forme ostéo-plastique.

C'est de beaucoup la plus fréquente. On note ici un double processus : d'une part, il y a condensation osseuse, l'os néoformé prolifère d'une manière anarchique et provoque d'importantes déformations osseuses. D'autre part, on constate l'existence de zones claires correspondant à des phénomènes de destruction osseuse et de décalcification. Le tout réalise un aspect marbré, pommelé : c'est l'aspect de la vertèbre pagétoïde.

Ces lésions, en règle générale, ne sont pas localisées au rachis; elles touchent également le bassin. Nous verrons plus tard que ce dernier aspect radiologique, s'il représente pour certains auteurs une indiscutable métastase avec le caractère histologique rigoureux qu'implique ce terme, pour d'autres, au contraire, il ne correspondrait pas à une lésion cancéreuse mais bien plutôt à une lésion dystrophique en rapport avec l'augmentation du taux des phosphatases que nous allons étudier maintenant.

CARACTÈRES BIOLOGIQUES

a) On sait que les phosphatases sont des diastases qui mobilisent l'ion PO_4, jouant un rôle essentiel dans les phénomènes de phosphorylation du métabolisme intermédiaire, dans les phénomènes de construction et de désintégration osseuse. On les trouve dans les os, les reins, la rate, le foie, l'intestin, les hématies et surtout dans la prostate où elles apparaissent comme des diastases de luxe. Le taux en est faible à l'état normal dans le sang; il augmente quand un organe est devenu le siège d'une hyperproduction dont le trop-plein passe alors dans la circulation.

Il existe deux catégories principales de phosphatases : acide et alcaline. Le taux normal de la phosphatase acide est de trois unités Bodansky, celui de la phosphatase alcaline est de deux à quatre. Kutsches et Bey ont montré la richesse de la prostate normale en phosphatases : de 500 à 2.500 unités Bodansky par gramme de tissu glandulaire chez l'adulte, pour la phosphatase acide; celle-ci passe non seulement dans le sang mais aussi dans le liquide prostatique, dans le sperme et l'urine de la miction.

b) Sproul et Gutman d'autre part, ont montré que les cellules tumorales prostatiques conservent la propriété d'élaborer les phosphatases acides; mais alors qu'elles sont peu augmentées dans le cancer limité à la prostate, elles le sont considérablement lorsque les métastases sont constituées.

De là est née l'idée de déceler ou de confirmer l'existence des métastases osseuses par le dosage des phosphataises acides.

c) Dans une étude portant sur 111 malades, Wolfromm et Loiseleur ont montré que dans les tumeurs malignes des os d'origine non prostatique, la phosphatasémie acide s'élève peu au-dessus de la normale tandis que le taux des phosphatases alcalines augmente considérablement. Il semble ainsi que ces déterminations facilitent le diagnostic différentiel entre le cancer métastatique de la prostate (augmentation des deux dias-

tases et notamment de la diastase acide) et les ostéoporoses d'autre nature (augmentation de la diastase alcaline seulement).

d) Le problème, malheureusement, n'est pas toujours aussi simple. A plusieurs reprises, on a pu déceler un taux normal alors que le diagnostic clinique et radiologique n'était pas douteux. Cox va même jusqu'à dire que 50 % des malades qui ont un cancer avec métastases ont des chiffres normaux de phosphatasémie, ce qui limite par conséquent la valeur du test et enlève toute valeur aux chiffres normaux. Il y a donc là une preuve intéressante mais elle est loin d'avoir une valeur absolue.

ASPECT HISTOLOGIQUE

Seul, semble-t-il, le caractère histologique pourrait fournir un élément de valeur absolue; en effet, d'après Cox, la résection endo-uréthrale peut être faite à titre de biopsie; après la résection on essaiera de déterminer le degré de malignité en se basant sur la classification de Muir, basée elle-même sur l'aspect plus ou moins typique de la tumeur.

Dans le groupe 1 l'épithélioma est typique; il se présente sous l'aspect de formations tubulaires pseudo-glandulaires ou les figures mitotiques manquent. Ces images se voient dans 25 % des cas.

Dans le groupe 3, la masse de la tumeur est indifférenciée, atypique, composée de cellules sphéroïdes ayant peu ou pas de tendance à reproduire la structure normale. Ces images se diaire; elles se voient dans 50 % des cas.

Dans le groupe 2 enfin, les images revêtent un type intermédiaire; elles se voient dans 20 % des cas.

A l'autopsie, Muir a trouvé des métastases vertébrales dans tous les cas du groupe 3, dans la plupart de ceux du groupe 2, dans 25 % des cas du groupe 1.

D'autre part, la survie obtenue dans le groupe 1 est plus du double de celle du groupe 3, celle du groupe 2 est très voisine de celle du groupe 3.

Barnes considère que la durée de l'affection est plus facile à prévoir d'après le degré de malignité histologique que par tout autre moyen. Les statistiques de l'auteur confirment cette façon de voir.

Tels sont donc brièvement étudiés les aspects cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques des métastases vertébrales du cancer de la prostate.

Il nous faut voir maintenant comment tous ces caractères vont être influencés par l'administration du DES.

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LE DIETHYLSTILLŒSTROL

A. Les résultats immédiats.

Ils sont généralement bons mais il faut savoir qu'ils sont cependant capricieux, variables d'un malade à l'autre.

I. *Amélioration des signes cliniques.*

a) Les signes neurologiques. — Les douleurs qui avaient résisté jusqu'ici à la médication calmante et à la radiothérapie sont les premiers symptômes qui disparaissent. Les signes de compression médullaire sont également très influencés : Fey cite le cas d'un homme de 64 ans atteint de carcinome prostatique avec métastases osseuses multiples dont l'une provoquait un blocage du liquide céphalo-rachidien; en quelques semaines, les signes de compression médullaire et le blocage du liquide céphalo-rachidien disparurent.

Clarke signale la régression de troubles paraplégiques également.

Nerbit, dans deux cas, a vu disparaître un syndrome de myélite transverse. Les douleurs et la paraplégie ont cédé et la reprise de la marche a été possible. L'amélioration a d'ailleurs été transitoire.

b) Etat général. — Parallèlement à cette amélioration des

signes neurologiques, on note une amélioration de l'état général; dans la plupart des cancers anciens on assiste après usage du DES à une véritable résurrection. Le malade prend un aspect plus jeune, son activité intellectuelle est plus grande, sa joie de vivre reparaît. Le rajeunissement n'est d'ailleurs pas total car on assiste de manière constante à la disparition de l'impulsion sexuelle avec anerection et souvent atrophie testiculaire.

La reprise du poids est immédiate et peut atteindre dix à vingt kilogrammes en deux à trois semaines. Le taux des hématies revient rapidement à un chiffre normal compte tenu de l'anémie du vieillard.

c) Les signes vésicaux, que nous n'avons pas à étudier ici, sont également très améliorés.

d) Enfin, les œdèmes des membres inférieurs et de l'abdomen que l'on observe au cours des cancers prostatiques évolués, avec métastases notamment, disparaissent en quelques jours, l'action du médicament se faisant sentir probablement sur les ganglions responsables de la compression veineuse (Couvelaire).

II. *Amélioration des signes radiologiques.*

Ici, les résultats sont mieux systématisés; il faut, en effet, distinguer les résultats portant sur les lésions d'aspect pagétoïde et ceux concernant les autres types lésionnels.

a) Les observations qui font mention des régressions des lésions radiologiques portent sur des images d'aspect pagétoïde. Une observation de Michon mentionne la disparition complète de l'aspect pagétoïde avec retour à un aspect subnormal. Les vertèbres ont un aspect beaucoup moins cotonneux et on peut noter d'autre part, une reprise de la charge calcique : le malade ayant par erreur interrompu le traitement, les lésions osseuses ont réapparu pour disparaître à nouveau avec la reprise du traitement.

Wolfromm abonde dans ce sens et au sujet d'une lésion d'as-

pect ouaté, il précise : « L'antagonisme entre les hormones œstrogènes et les hormones sécrétées par une prostate épithéliomateuse quel que soit le mode d'action de celle-ci sur le tissu osseux, paraît capable d'amener une rétrocession des altérations architecturales imposées au squelette par l'activité endosécrétoire de la prostate. »

Cette observation montre que chez un cancéreux de la prostate traité longuement par le DES, des altérations osseuses pelviennes diffuses sont capables de se recalcifier.

b) Quant aux autres aspects radiologiques, les auteurs sont généralement unanimes pour affirmer l'absence de régression. Cependant, il n'est pas sans intérêt de mentionner une observation du Professeur Fey au sujet d'une vertèbre ivoire. Deux mois après le début d'un traitement par le DES, la radiographie montra le corps vertébral encore très sombre, mais on pouvait retrouver des détails de texture osseuse et une tonalité nettement moins élevée.

Pour Fey, il semble donc que le DES agisse, non seulement sur les *lésions vertébrales pagétoïdes*, secondaires au néoplasme prostatique, mais aussi sur la véritable *métastase constituée par la vertèbre ivoire.*

Bien entendu, ce n'est là qu'un résultat temporaire et partiel et l'observation demande à être confirmée après un recul plus grand.

III. *Résultats sur les signes biologiques.*

Le traitement au DES aboutit à des résultats variables :

1° Dans certains cas, le DES va influencer notablement le taux de la phosphatase acide et l'on pourra trouver dans une diminution de ce taux sanguin un témoin de la régression du cancer.

Sous l'action du DES, le chiffre pathologique de ces phosphatases acides peut baisser progressivement et tendre à se rapprocher de la normale. D'après Wolfromm : « Tout semble se passer comme si se succédaient les stades suivants :

a) D'abord augmentation de la phosphatasémie acide, comme si la réduction de volume des cellules tumorales s'accompagnait du déversement abondant dans le plasma des phosphatases élaborées à l'intérieur des cellules;

b) Puis l'activité cellulaire diminuant, la phosphatasémie baisse;

c) Enfin, dans un troisième stade elle tend à remonter comme si l'action du médicament devenait de moins en moins nette, l'organisme devenant de moins en moins sensible. Cette réapparition d'une phosphatasémie élevée serait un signe de gravité annonçant une récidive ou l'apparition d'une nouvelle métastase. Il semble, dès lors, que le dosage de la phosphatasémie constitue un indice intéressant d'activité hormonale et thérapeutique dans le cancer de la prostate avec métastase vertébrale.

2° Malheureusement, l'apport de nouvelles observations montre encore une fois l'inconstance des résultats.

D'après les statistiques relevées dans la littérature américaine de ces dernières années, on peut, en effet, trouver les chiffres suivants :

Chez 59 malades porteurs de métastases osseuses : 7 avaient un taux normal de phosphatases; 52 un taux élevé. Chez 36 malades, il y eut une décroissance de la phosphatasémie temporaire dans 7 cas, persistante dans 26 cas. Chez 6 malades, il n'y eut pas de changement. Chez 7 malades on nota une augmentation. Chez 3 malades, la phosphatasémie resta à un taux normal. Des 23 malades qui se présentaient comme des « échecs retardés », 10 seulement avaient une légère augmentation des phosphatases, 13 restèrent à un taux bas jusqu'à la mort.

En raison de ces statistiques, Fey conclut que : « *On ne peut donner au taux des phosphatases une valeur pronostique.* »

4° *Résultats histologiques.*

Nous avons vu que la notion du degré de gravité pouvait être tirée de la constatation des lésions histologiques. Les examens

anatomo-pathologiques seront donc un appoint important pour fixer le degré de régression du cancer et par là de ses métastases et notamment de ses métastases vertébrales.

A défaut de vérifications à l'endroit même de ces métastases, des biopsies ont été pratiquées sur les noyaux prostatiques :

a) Dans l'ensemble, on assiste à une véritable *dégénérescence du tissu néoplasique,* sous l'action du traitement hormonal : arrêt des mitoses cellulaires, vacuolisation du protoplasme, effacement des limites cellulaires, apparition d'un tissu plus ou moins amorphe remplaçant les cellules cancéreuses. Il faut savoir cependant qu'il persiste de place en place des îlots néoplasiques intacts. Leur présence va expliquer l'inévitable récidive.

b) Dans certains cas (observations de Michon et Vynaleck) rien ne vient plaider pourtant en faveur d'un arrêt de l'évolution : les acini glandulaires sont entourés par un tissu de sclérose important; le revêtement épithélial est large, clair, comme ballonisé. Sans doute, il s'agit là de signes de régression cellulaire, mais de toutes façons le tissu épithéliomateux persiste toujours.

B. Les résultats lointains.

Les constatations histologiques que nous venons de voir nous permettent d'envisager ce que peuvent être les résultats lointains; s'il y a immédiatement guérison ou amélioration, tout ceci n'aura qu'un caractère provisoire. Car si pour la période qui suit immédiatement la mise en train du traitement, les résultats sont magnifiques, même en l'absence antérieure de toute thérapeutique, il faut bien avouer que jamais jusqu'ici le traitement hormonal n'a paru donner de succès définitif. Après ces améliorations spectaculaires qui suppriment les douleurs radiculaires, font régresser les troubles moteurs déficitaires, la récidive survient toujours dans un temps qui varie entre un an et quatre ans.

Elle s'annonce par la reprise des douleurs, par l'élévation

nouvelle de la phosphatase sanguine, en même temps que par une aggravation de l'état général et une reprise de l'anémie.

Elle cède peu à la reprise du traitement. Souvent elle se montre absolument irréductible et prélude à la mort.

On ne peut donc pas dire qu'il y ait une guérison aussi bien du cancer que de ses métastases. Celles-ci, comme la tumeur, présenteront toujours des phénomènes de récidive. Cependant l'évolution de la maladie qui est, rappelons-le, habituellement de 31 mois, est, grâce au traitement hormonal, considérablement retardée.

CONDUITE A TENIR

Inconstance des régressions cliniques et radiologiques, infidélité des épreuves de laboratoire, telles sont les conclusions tirées de ces rapides revues d'ensemble. Il est, dès lors, difficile de dégager une ligne de conduite générale, chaque malade semblant donner une réponse particulière au même traitement.

1° Il apparaît cependant d'ores et déjà que certaines constatations peuvent être faites :

a) *Constatations cliniques d'abord.*

Le traitement hormonal est plus opportun et plus fécond dans les formes anciennes avancées, cachectisantes, que dans les formes de début. L'existence de métastases vertébrales est une indication formelle. C'est dans les cas désespérés que les résultats sont les plus spectaculaires et aussi les plus heureux. Sans aller jusqu'à dire, comme certains auteurs, que l'on ne peut fixer la dose tant qu'il n'y a pas de métastases ou de cachexie, il est cependant parfois préférable de savoir attendre, de ne pas appliquer trop tôt le traitement hormonal, pour ne pas se démunir avant l'heure d'une arme qui, trop tôt employée, sera peu efficace et aura perdu de sa force (DE GENNES).

b) *Constatations radiologiques.*

Parmi les différents types anatomo-radiologiques, ce sont

les aspects pagéloïdes qui constituent l'éventualité la plus favorable car ils régressent infiniment mieux que tous les autres au DES.

c) *Constatations histologiques.*

Pour Cox, les avantages qu'il y a à pratiquer des résections avec examen histologique et à utiliser la classification de Muir, sont les suivantes :

1° Possibilités d'assigner une durée approximative à chaque cas;

2° Nécessité d'affecter au cas du groupe 3 (où la survie est comme nous l'avons vu moins longue) un traitement hormonal très poussé.

Il n'y a donc pas de dose standard pour l'œstrogène : elle doit varier selon le cas.

Un échec avec le DES peut n'être dû qu'à l'usage de doses insuffisantes. Les doses seront plus fortes dans les groupes 2 et 3; pour le groupe 1, on commencera par 30 mmgr. et on baissera ensuite; dans les groupes 2 et 3 on restera à ce taux de 30 mmgr. compte tenu évidemment des incidents pouvant intervenir au cours du traitement.

2° Mais à côté de conclusions qui revêtent un aspect de semi-certitude, de nombreux inconnus persistent encore :

a) Les rapports étroits entre les caractères cliniques, radiologiques, histologiques, biologiques sont encore presque ignorés;

b) Il manque le recul du temps dans bien des cas, l'intervention de cette méthode thérapeutique étant relativement très récente.

3° Il reste enfin un problème qui est encore loin d'être résolu : c'est celui du mode d'action du DES sur les métastases osseuses du cancer de la prostate, problème complexe qui pose d'ailleurs aussi celui de la nature même de ces lésions osseuses.

Les examens histologiques, en effet, nous l'avons dit, manquent le plus souvent.

MODE D'ACTION DU DIETYLSTILLŒSTROL

Comment agit le DES sur les métastases vertébrales ?

Deux modes d'action semblent possibles :

1° On peut tout d'abord penser que le DES agit sur les métastases comme il agit sur la tumeur elle-même. Les deux lésions sont, en effet, constitués par le même tissu épithélioma-teux, toujours sensible à l'action activante des androgènes, aussi bien qu'à l'action freinatrice des œstrogènes.

La diminution de la phosphatasémie n'est alors que le témoin de la destruction des cellules prostatiques et des cellules métastatiques par le DES.

A l'appui de cette théorie, on peut citer les travaux de Loeper. Cet auteur a montré que le DES n'entraînait, chez le rat, aucun accroissement de la calcification osseuse, aucune diminution de la cavité médullaire. Il précise ainsi : « Il ne nous paraît pas vraisemblable de faire intervenir dans la régression si spectaculaire des douleurs osseuses, des cancers prostatiques avec métastases osseuses, un processus de recalcification. Il nous paraît plus juste de supposer un phénomène de sidération des cellules tumorales elles-mêmes, sous l'effet direct du DES. »

2° Une deuxième opinion va, au contraire, soutenir que *le DES est capable d'agir directement sur les travées osseuses;* plus exactement, les modifications osseuses observées à la suite du traitement par le DES seraient en rapport avec des variations du métabolisme calcique liées elles-mêmes aux variations du taux des phosphatases. C'est en faisant varier les phosphatases que le DES pourrait amener des phénomènes de recalcification au niveau des lésions osseuses observées au cours du cancer de la prostate.

De nombreuses expériences ont confirmé l'action du DES ou des œstrogènes en général, sur le tissu osseux.

Reed et Gardner ont montré que les œstrogènes provoquent

chez la souris un remaniement physico-chimique de la structure de l'os.

Buchwald et ses collaborateurs ont étudié sur le rat les modifications du métabolisme phosphocalcique sous l'influence des hormones sexuelles; ils concluent que les œstrogènes de synthèse ne modifient pas le calcium sérique ni l'élimination du calcium dans les fèces, mais par contre, ils abaissent le phosphore et la phosphatase acide du sérum en même temps que la phosphatase alcaline des os.

Klotz et Barbier, étudiant chez l'homme l'action immédiate de l'injection d'œstrogènes, ont trouvé que ceux-ci provoquent chez les mêmes individus une élévation très nette de la calcémie aussitôt après l'injection. Les œstrogènes de synthèse mobilisent le calcium et facilitent sa fixation sur la substance pré-osseuse. L'usage prolongé de ces corps diminue l'élimination urinaire du calcium et peut amener une baisse de l'hypercalcémie chez les sujets atteints d'ostéoporose généralisée.

Albright et ses collaborateurs ont noté d'autre part, l'influence favorable du benzoate d'œstradiol sur le rapport calcium phosphore que cet œstrogène tend à rendre positif chez les femmes ménopausées.

Benoit et Clavert, enfin, opérant chez le pigeon, ont confirmé que les os longs présentaient une forte surcharge calcique médullaire quand on injectait à ces animaux du propionate d'œstradiol. Expérimentalement, par conséquent, le DES est capable de provoquer des phénomènes de calcification et il semble bien qu'il agisse ainsi en provoquant des phénomènes de mutation calcique. L'intervention des ions phosphoriques et par là des phosphatases, est dès lors probable.

Ce mode d'action trouvé expérimentalement n'est-il pas le même en clinique au cours des métastases vertébrales ?

Mais comment expliquer qu'un tissu épithéliomateux puisse être stoppé et même détruit par un phénomène de calcification qui d'ailleurs ne possèderait pas pour se produire la matrice conjonctive qu'il réclame habituellement. Il est alors logique

d'admettre que si le DES agit sur les métastases vertébrales du cancer de la prostate, c'est que celles-ci ou tout au moins un certain nombre de ces lésions ne sont pas de vraies métastases mais bien plutôt de simples dystrophies osseuses. Ces lésions seraient créées par l'élévation du taux des phosphatases, responsables des mutations calciques. Le DES agirait en faisant revenir ces phosphatases à un taux normal, en rétablissant ainsi un métabolisme calcique normal. Dans ces conditions, l'élévation des phosphatases ne serait pas le témoin de l'apparition des métastases vertébrales, elle en serait le facteur déterminant.

Cette théorie très séduisante ne semble pas pouvoir être cependant généralisée. On sait, en effet, que bien souvent le taux des phosphatases est normal.

Elle semble pouvoir s'appliquer plus spécialement pour les lésions d'aspect pagétoïde qui sont le plus souvent diffuses; ce sont celles, en effet, qui s'accompagnent le plus souvent d'une grosse augmentation des phosphatases acides.

Cette théorie de la nature dystophique des lésions pagétoïdes vertébrales du cancer de la prostate est soutenue par Michon qui ne voit en elles que de simples remaniements osseux en rapport avec les modifications du taux des phosphatases. C'est également l'opinion de Wolfromm qui précise : « Nous n'appelons et n'appelerons métastases du cancer prostatique que les seules lésions osseuses strictement *localisées*, qu'elles soient condensantes (vertèbre ivoire) ou raréfiantes; pour les lésions *diffuses*, les « ennuagements » de l'os iliaque ou du moins de son segment ischio-pubien, nous ferons bien de ne parler que de dystrophie osseuse donnant des images analogues à la maladie de Paget. Sans doute, n'en disparaissent-elles pas moins sous l'action du DES. Il resterait à étudier ce que pourrait être l'action de cette hormone œstrogène synthétique sur la véritable maladie de Paget, que n'accompagnerait aucune altération de la prostate. Il se pourrait que l'hormone exerçat une

action ostéogénétique sur d'autres lésions osseuses que celles qui peuvent être liées à l'épithélioma de la prostate. »

En conclusion.

Il semble bien qu'il n'y ait pas un seul mode d'action de DES; il pourrait agir ainsi de deux façons différentes : dans le cas de métastases à type de vertèbre d'ivoire ou de lésions destructrices qui sont de véritables métastases, le DES paraît agir directement sur la cellule cancéreuse.

Dans le cas des aspects pagétoïdes, qui ne sont pas de véritables métastases, on peut envisager un mode d'action différent par l'intermédiaire des phosphatases.

Il y aurait donc *deux variétés pathogéniques de métastases entraînant deux variétés de pronostic.*

1° *Les vrais métastases.*

Si elles sont formées par du tissu épithélial, par définition sensible au DES, elles ne sont pas cependant très sensibles au traitement hormonal car les lésions osseuses sont trop importantes, les dégâts osseux souvent définitifs.

2° *Les métastases pagétoïdes.*

Celles-ci, au contraire, sont des lésions diffuses et peu importantes formées toujours par du tissu osseux dont la seule modification serait une perte momentanée de calcium. Par conséquent, ici, il y a possibilité d'amélioration.

Les observations que nous publions semblent confirmer cette différentiation.

Observations

OBSERVATION I

M. Victor L..., 72 ans, est hospitalisé en novembre 1947 dans les services du Professeur Riser, pour une sciatique bilatérale dont les débuts remontaient au mois de mars 1947. En septembre, quelques troubles urinaires (difficulté de la miction, faiblesse du jet) s'étaient mêlés à ce tableau de sciatalgie. Enfin un amaigrissement assez marqué, des tendances dépressives (idée de suicide) majoraient cette symptomatologie.

Une radiographie prise en septembre montrait la présence de grosses déformations ostéophytiques au niveau d'une colonne lombaire par ailleurs normale par sa texture. A l'examen, en novembre, les douleurs sont intolérables, nécessitant la morphine à plusieurs reprises. Le toucher rectal découvre un néoplasme de la prostate.

Liquide céphalo-rachidien normal.

Temps de sédimentation globulaire élevé.

Phosphatases acides : 15,3 unités Bodanski.

Dès cette période, traitement par le Distilbène à la dose quotidienne de 10 mmgr. Les jours suivants : amélioration notable, diminution considérable des douleurs.

Le 6 janvier 1948, une radiographie montre un changement notable de la trame osseuse de la colonne lombaire et du bas-

sin, où se voit un aspect cotonneux, un ennuagement où plage de densification alterne avec plage claire.

Le 18 janvier 1948, phosphatases acides du sérum : 16,5 unités Bodanski.

Le traitement est alors porté à 40 mmgr. de Distilbène par jour.

Le 31 janvier 1948, phosphatases : 10 UB.

Bientôt les douleurs ont totalement disparu, le malade peut marcher alors qu'à son arrivée il était grabataire. Mais pas de modification radiologique.

A noter quelques légers incidents : picotement des seins et un œdème jambier bilatéral.

Sorti en février 1948.

OBSERVATION II

Vers la fin avril 1947, arrive dans le service du Professeur Riser, Monsieur B..., porteur d'une paraplégie avec perte complète de la motilité aux membres inférieurs; le début remontait au mois de janvier 1947, s'étant manifesté par des sciatalgies auxquelles avait progressivement succédé la paraplégie en même temps que des troubles urinaires avec incontinence.

En avril, fracture spontanée au tiers supérieur du fémur droit; c'est une paraplégie sensitivo-motrice avec Babinski, réflexe d'automatisme et gros trouble de la sensibilité profonde, thermique et douloureuse.

Hydarthrose du genou droit, œdème des deux membres inférieurs. Le toucher rectal révèle de petits noyaux, très durs, au niveau de la prostate.

Radiographie de la colonne lombaire : L5 forme avec le sacrum une image peu nette aux contours estompés où l'on ne peut rien distinguer de la conformation habituelle du squelette.

Le 5 mai, Distilbène 10 mmgr. par jour.

Quelques semaines plus tard: fonte des œdèmes, disparition

de l'hydarthrose, réapparition des mouvements et de la sensibilité.

Fin juin, la dose est ramenée à 5 mmgr. à cause d'un début de gynécomastie.

Le 4 juillet, arrêt du Distilbène.

Le 23 juillet, ponction lombaire : pas de blocage, pas de dissociation albumino-cytologique.

Sorti le 19 septembre 1947, le malade marche sur des béquilles, la fracture du fémur est consolidée.

Il n'a pas été fait de dosage des phosphatases.

OBSERVATION III

Monsieur Louis E..., 49 ans, vient consulter en janvier 1948 pour une sciatique. Le début remonte à octobre 1946, date à laquelle, à la suite d'un effort trop violent, il sent un craquement au niveau de la colonne lombaire suivi d'une douleur localisée dans la région lombaire, côté gauche. Apparition progressive d'une sciatique bilatérale, plus marquée à gauche.

Chute de l'état général, amaigrissement de 8 kgs.

A l'examen, le toucher rectal montre une induration prostatique : le diagnostic de cancer de la prostate est porté.

Adénopathie rétro-crurale droite.

Radiographie : lésion des corps vertébraux de L4 et L5 : effondrement de ces deux vertèbres.

Phosphatases : 1,9 unités Bodanski.

Traitement par le Distilbène : 40 mmgr. par jour.

Maisi ici amélioration clinique légère seulement. Les douleurs persistent.

Traitement interrompu le 15 mai.

C'est alors qu'une radicotomie et la mise en place d'un greffon pris sur la crête iliaque et fixé à L3 en haut, au sacrum en bas, amène la suppression absolue des douleurs et une meilleure statique.

Le 10 juillet 1948, phosphatases acides 1,3 UB.

A la lecture de ces observations, nous pouvons noter que :

1° Dans l'observation n° 1 qui est la plus concluante, il s'agissait :

a) De lésions dystrophiques pagétoïdes;

b) S'accompagnant d'une élévation des phosphatases.

2° Dans l'observation n° 3, au contraire, qui relate un échec, il s'agissait :

a) De lésions destructrices, dues certainement à une véritable métastase;

b) S'accompagnant d'un taux normal de phosphatases.

3° Quant à l'observation n° 2, il y a certes une amélioration clinique, mais l'absence de radiographies en série et de dosage des phosphatases ne nous permet pas de connaître les incidences radiographiques et humorales du traitement.

Conclusions

Au terme de cette étude, deux constatations semblent pouvoir être faites :

1° Tout d'abord l'amélioration indiscutable dont peuvent être l'objet les métastases vertébrales du cancer de la prostate sous l'influence d'une thérapeutique facile à ordonner et à manier, aidée dans certains cas par l'usage des greffes osseuses.

2° C'est ensuite, sur le plan de la pathologie générale, la notion d'une acquisition des plus importantes dans la pathogénie du cancer, faisant apparaître comme probable l'intervention d'un facteur hormonal.

Le Président de la thèse :
BRISER

Vu :
Le Doyen :
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 30 juin 1949
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

Bibliographie

Dodds et Lawson. — *Nature* 1936, 137, p. 996.

— *Nature* 1937, 138, p. 627.

— *Nature* 1937, 139, p. 1.068.

Dodds, Goldberg, Lawson, Robinson. — *Nature* 1938, 141, p. 247.

Dodds. — *Monde et Médecine*, mars 1939, p. 3.

M. Trancou-Rainer et O. Vladiutu. — *Acad. de Méd. de Roumanie*, 7 décembre 1938.

Kreitmair et Sieckmann. — *Klin. Woch.* 1939, 5, p. 156.

Schokaert et Ferin. — Action œstrogène des implantations de cristaux (*Soc. d'endocrinologie*, Paris 1944).

Loeser. — *Klin. Woch.* 1939, 18, p. 346.

J. A. Huet, R. J. Comte et A. D. Herschberg. — Le 4-4' Dihydroxy-α-β di-éthyl-stilbène (diéthylstilbœstrol) substance œstrogène synthétique (*La Gynécologie*, 38e année, septembre-octobre 1939).

R. Comte. — Le 4-4' Di-hydroxy-α-β di-Ethyl-Stilbène, substance œstrogène synthétique (*Thèse* de Paris, 1939, Vigot fr.).

E. C. Dodds, W. Lawson et R. L. Noble. — *Lancet.*, 18 juin 38, p. 1.389.

A. Palmer et S. Zuckermann. — *Lancet.*, 22 avril 1939, p. 933.

J. Freud. — *Acta brevia Neerlandia*, 9, p. 11, 1939.

R. Cobet, Ratschow, Steckner. — *Klin. Woch* 1939, 8, p. 278.

E. Huf (Elberfeld). — Pharmacologie Expérimentale de l'Hormone folliculaire et des stilbènes œstrogènes (*Klin. Woch. Thème* 20, n°s 29 et 30, 1941).

A. Lacassagne. — *C. R. Soc. Biologie*, 129, p. 641, 1938.

A. Lipschutz et L. Vargas. — *Lancet.*, 30 juin 1939, p. 1.313.

R. Moricard et R. Simard. — Etude comparative à l'activité du Benzoate d'œstradiol, des vitamines A et C, du Diéthylstilbœstrol, dans la fibromatose expérimentale (*Annales d'Endocrin.*, 1939-1940, t. I, n° 4, p. 428).

L. Moinson. — *Hormones, Hormonothérapie*, Maloine, éditeur 1940, p. 23.

Mme F. Moricard. — *Hormonologie sexuelle humaine*, 1943, Masson, éditeur, p. 137.

Varangot. — Lettre à l'éditeur (*Lancet*, 4 février 1939, p. 296).

Bischop. — Réponse à M. Varangot (*Lancet.*, 11 février 1939, p. 354.

Winterton. — Réponse à M. Varangot (*Lancet.*, 18 février 39, p. 416).

R. Moricard et F. Saulnier. — Etude comparative de l'activité du Diéthylstilbœstrol et du Benzoate d'œstradiol en thérapeutique humaine (*Annales d'Endocrin.*, 1939, t. I, n° 2).

J. Seguy. — La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? (*Bulletin Médical*, 1934, 49, 741-744).

R. Turpin, F. Bourliere et R. Sassier. — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 31 mai 1943, t. 216, p. 751.

R. Turpin et F. Bourliere. — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, novembre 1943.

A. Schittenhelm (Munich). — *Confér. Union méd. de Munich*, 14-6-1939.

Walther Bauer. — *Zentralbl. für Gynakol.* 1940, n° 40, p. 1.682.

Alf. Vischner. — *Die Medizinische Welt*, 1940, n° 43, p. 1.093.

B. Belonoschkin. — *Münchener Mediz. Wochensch.*, 1940, n° 2, p. 38.

HOFFMANN. — *Geburtsch. v. Frauenheilk*, janvier 1939.

COBET, RATSCHOW. — *Klin. Woch.*, 10-11 mars 1939.

M. CHIRAY, H. MOLLARD, H. MASCHAS et M. KIPFER. — Endocrinoses et poussées endocriniennes (*La Presse Médicale*, 10-13-9-1941).

N'GUYEN CHAT. — Les thérapeutiques par les substances œstrogènes chez l'homme (*Thèse* de Paris 1942, 8 juillet).

M. CHIRAY, H. MOLLARD et H. MASCHAS. — A propos du traitement des ulcères gastro-duodénaux par la folliculine. Le syndrome d'hypertestostéronie (*La Presse Médicale*, n° 11, 20-3-1943).

H. MOLLARD, L. LÉGER et H. MASCHAS. — Sur quelques faits qui militent en faveur d'un syndrome clinique d'hypertestostéronie (*Le Bulletin Médical*, 1er décembre 1943).

GERHARD SCHÖNE. — Les effets extra-génitaux des œstrogènes artificiels (*Zeitschift für Klinische Medizinische* 1942, t. 141, n° 4, p. 471).

J. DECOUX. — Conditions préalables pour le traitement du cancer de la prostate par le 4-4; d'hydroxy-x-B-di-éthyl-stilbène (Diéthylstilbœstrol) (*Le Scalpel*, a, 97, n° 8, 30 avril 1944, p. 105).

PALAZZOLI (bs.). — Le traitement du cancer de la prostate par l'hormonothérapie et la castration (*in Paris Médical*, 10 août 1945, p. 247).

Maurice LOEPER et Jean VIGNALOU. — Traitement du Cancer de la prostate par le Diéthylstilbœstrol (*Le Progrès Médical*, n° 22, 24 nov. 1945).

L. MICHON et W. VYNALEK (Chicago). — Emploi du Diéthylstilbœstrol dans le traitement du Cancer de la prostate (*Mémoires de l'Acad. de Chirurgie*, t. 71, n°s 29-30-31-32. Séance du 12 déc. 1945. *Fiches Médicales, Répertoires des médic. nouveaux*, n° 96, 11 avril 1946).

J. LACOURT. — Le traitement hormonal du Cancer de la prostate (*Thèse Fac. Méd. de Paris*, du 27 mars 1946).

Six cours professés à la Clinique Urologique de l'Hôpital Cochin (Serv. du Prof. Bernard Fey) sur le traitement du Cancer de la prostate (*in La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 15, 21 avril 1946).

R. Huguenin et J. Fauvet. — Quelques effets et conséquences du traitement des épithéliomas prostatiques par le diéthylstilbœstrol (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 6 juillet 1946).